

特 許 協 力 条 約

PCT

REC'D 04 JAN 2005

WIPO

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 AO-F8PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/10826	国際出願日 (日.月.年) 27.08.2003	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61L27/40, 27/42, 27/44		
出願人 (氏名又は名称) 小木曾 誠		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。	
3. この報告には次の附属物件も添付されている。	
a	<input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で 12 ページである。
	<input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
	<input type="checkbox"/> 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
b	<input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。(実施細則第802号参照)
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。	
<input checked="" type="checkbox"/>	第I欄 国際予備審査報告の基礎
<input type="checkbox"/>	第II欄 優先権
<input type="checkbox"/>	第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
<input type="checkbox"/>	第IV欄 発明の単一性の欠如
<input checked="" type="checkbox"/>	第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
<input type="checkbox"/>	第VI欄 ある種の引用文献
<input type="checkbox"/>	第VII欄 国際出願の不備
<input type="checkbox"/>	第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.03.2004	国際予備審査報告を作成した日 02.12.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安川 聡	4C 3039
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査

☐ PCT規則12.4にいう国際公開

☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1, 2, 6, 7, 12-14, 16-20 ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*

第 3-5, 8-11, 15 ページ*、26.08.2004 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 2-6, 9-16, 18, 19, 22-26 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 1, 17 項*、26.08.2004 付けて国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 1/6-6/6 ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*

第 _____ ページ/図*、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☒ 請求の範囲 第 7, 8, 20, 21 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表 (具体的に記載すること)

☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること)

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表 (具体的に記載すること)

☐ 配列表に関連するテーブル (具体的に記載すること)

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-6, 9-19, 22-26	有 無
	請求の範囲		
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-6, 9-19, 22-26	有 無
	請求の範囲		
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-6, 9-19, 22-26	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : JP 04-240454 A (日本電気硝子株式会社) 1992.08.27
 文献2 : EL DEEB, M. et al, Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite, JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, 1989, Vol.47, No.1, p.50-6
 文献3 : JP 03-191963 A (三菱鉱業セメント株式会社) 1991.08.21
 文献4 : JP 2001-137328 A (オリンパス光学工業株式会社) 2001.05.22
 文献5 : WO 95/13102 A1 (IMPLANT INNOVATIONS, INC.) 1995.05.18
 文献6 : JP 2003-517888 A (ヘノゲン・ソシエテ・アノニム) 2003.06.03
 文献7 : IGNJATOVIC, N. et al, A study of HAp/PLLA composite as a substitute for bone powder, using FT-IR spectroscopy, Biomaterials, 2001, Vol.22, No.6, p.571-575

国際調査報告で引用された上記文献1には、結晶化ガラス多孔体に、骨形成促進物質を付着又は含浸させてなることを特徴とする結晶化ガラス製多孔質インプラント材が記載されており（請求項1参照）、該骨形成促進物質として脱灰骨粉末を用いることが示されている（【0013】段落、第3頁実施例参照）。

同文献2には、自家脱灰骨粉と多孔性ハイドロキシアパタイトの複合体を移植することにより、良好な骨形成が観察されたことが記載されている（Abstract参照）。

同文献3には、連通した空孔チャンネルを有する三次元網目構造のリン酸カルシウム質多孔体であつて、孔径0.5 μ m以下の細孔を有するリン酸カルシウム質多孔性骨補填材が記載されている（請求項1参照）。

同文献4には、気孔径50～1000 μ mの気孔と、気孔径5 μ m以下の気孔とを有する、多孔質 β -リン酸カルシウムと骨誘導因子とを含有する骨補填材が記載されている（請求項4参照）。

同文献5には、生骨内に外科的に移植可能なインプラントにおいて、該インプラントと骨の接合を改善するために、グリットをインプラントの表面に衝突させて、該表面を改変する方法が記載されている（Claim1、第1頁第8-11行等参照）。

21.09.2004付け意見書において引用された上記文献6には、骨の形成を誘発するために骨粒子を用いることが記載されており（請求項15,16等参照）、該骨粒子として、非変性骨の粒子が好ましいことが記載されている（請求項25,【0013】段落参照）。

同文献7には、ハイドロキシアパタイト/ポリ-L-ラクチドの複合体と、自家骨粉との混合移植片が記載されており（Abstract等参照）、該自家骨粉は、マウスの大腿部の骨を粉碎して得られたものであることが示されている（第572頁Materials and method欄参照）。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

○請求の範囲 1, 5, 6, 9-16

本願請求の範囲 1, 5, 6, 9-16に係る発明は、上記文献 1-7 に記載されておらず、新規性を有する。

上記文献 1, 2 に記載の発明と、本願上記請求の範囲に係る発明とを対比すると、文献 1 に記載の発明においては、脱灰骨粉が用いられているのに対し、本願上記請求の範囲に係る発明においては、生の骨粉が用いられている点で相違する。

しかしながら上記文献 6 には、骨の形成を誘発するために、非変性骨粒子を用いることが好ましいことが記載されており、また、上記文献 7 では、実際に生の骨を粉砕して得られる骨粉を用いた移植物が記載されている。

これらの記載より、骨の形成を誘発するために、脱灰しない骨素材、即ち、生の骨由来の骨素材を使用し得ること、及び、骨形成の誘発において、生の骨由来の骨素材が、変性された骨素材よりも好ましい作用を有し得ることが示される。

上記文献 1, 2 においても、脱灰骨粉は骨形成を誘発するために用いられているのであるから、かかる課題の共通性に着目して、脱灰骨粉を用いた際と同等、あるいは、それよりも優れた骨形成の誘発効果を期待しつつ、上記文献 1, 2 において、脱灰されていない骨粉、即ち、生の骨粉を用いることは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そして、生の骨由来の粉末を用いることにより、脱灰骨粉を用いる場合に対して、格別顕著な効果が奏されるとも認められない。

また上記文献 2 には、多孔質構造体に微細骨粉を含浸させることが記載されていないが、上記文献 1 には、骨粉を生理食塩水に分散させた後、多孔体を該生理食塩水に浸す方法が記載されており、上記文献 2 に記載の発明において、上記文献 1 と同様の方法を採用することによって多孔質構造体に骨粉を含有させることは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そして、それにより、格別な効果が奏されるものとも認められない。

したがって、請求の範囲 1, 5, 6, 9-16に係る発明は、上記文献 1, 2, 6, 7 に対して進歩性を有さない。

なお、出願人は 18.11.2004 付け答弁書において、

「本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、

(a) 引用文献 6 又は 7 に記載のものとは異なる微細骨粉を含有し、

(b) 優れた骨の再生能を発揮する上、

(c) 自家骨を用いる場合でも採骨量が少ない

という効果を奏する」

点を指摘し、本願発明が進歩性を有する旨主張している。

以下、出願人の上記主張について検討する。

(次頁に続く)

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

(a) に関し、文献 6, 7 に記載の骨粒子の粒径が大きいとしても、文献 6, 7 の記載より、骨の形成を誘発するために、脱灰しない骨素材、即ち、生の骨由来の骨素材を使用し得ること、及び、骨形成の誘発において、生の骨由来の骨素材が、変性された骨素材よりも好ましい作用を有し得ることが示されることには変わりがない。

(b) に関し、本願明細書の記載を参酌しても、生の骨由来の粉末を用いることにより、脱灰骨粉を用いる場合に対して、格別顕著な効果が奏されるとは認められない。

(c) に関し、本願上記請求の範囲では、使用される骨粉が自家骨以外である場合が包含され、かかる効果を格別な効果であるとは認められない。仮に自家骨に特定されたとしても、文献 1, 2 に記載された発明においても、母材が多孔質であることを考慮すると、使用される脱灰骨粉の量は、本願発明と同様に少ないものと認められ、上記文献 1, 2 において、脱灰されていない骨粉、即ち、生の骨粉を用いた場合に、その粉末量が少なくなることは、引用文献から予測可能な効果であると認められる。

よって、上記検討の通り、出願人の主張を採用できない。

○請求の範囲 2, 3

本願上記請求の範囲に係る発明においては、多孔質構造体の孔径等が特定されている。

しかしながら人工骨等の分野において、多孔質材料を移植片として用いることは通常行われることであり、本願請求の範囲 2, 3 に規定されるような孔径を有する多孔質材料を移植片として用い得ることも公知の事項である（文献 3, 4 参照）。

そして上記文献 1, 2, 6, 7 の記載より、骨粉を移植片に配合することによって骨形成能が向上することが、特に文献 6, 7 の記載から、その際に生の骨を粉碎して得た骨粉も使用し得ることが示されるので、上記文献 3, 4 に記載の発明において、同様の効果を期待して、多孔質材料に、生の骨を粉碎して得た骨粉を保持させることは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そして、その効果が格別であるとも認められない。

したがって、請求の範囲 2, 3 に係る発明は、上記文献 1-4, 6, 7 に対して進歩性を有さない。

○請求の範囲 4, 17-19, 22-26

上記文献 5 に記載のように、インプラントの表面を粗面化することによって、周辺骨との接合を改善し得ることは公知の事項であり、上記文献 1-4 に記載の発明において、同様の効果を期待して、表面を粗面化することは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そして、その効果が格別であるとも認められない。

その他の点に関しては上述のとおりである。

したがって、請求の範囲 4, 17-19, 22-26 に係る発明は、上記文献 1-7 に対して進歩性を有さない。

また骨内に埋入される人工骨頭等の人工骨や人工歯根では、それらが埋入後早期に周囲の骨と一体化して強固な植率の得られることが望まれる。人工骨や人工歯根の表面を粗くしたり多孔性にしたりする試みがなされている（例えば、Hall, J., et. al, "Properties of a new porous oxide surface on titanium implants," Applied Osseointegration Research, 1 (1), 5-8 (2000)、Wieland, M., et. al, "Wavelength-dependent roughness: a quantitative approach to characterizing the topography of rough titanium surfaces" Int J Oral Maxillofac Implants, 16 (2), 163-181 (2001)参照）。この試みは人工骨や人工歯根埋入後におけるそれら周囲の骨形成活性が高い場合に有効である。しかし、
5 周囲の骨の活性が低い場合には、これらの方法の効果に疑問がある（例えば、Ogiso, M., et. al, "The delay method: a new surgical technique for enhancing the bone-binding capability of HAP implants to bone surrounding implant cavity preparations," J. Biomed. Mater. Res., 18, 805-812 (1994)参照）。
10

上述のように、大きな骨欠損部に対する修復医療技術は未だ確立されていない。また顎骨の吸収や萎縮が進行している症例に人工歯根を適用する場合にも多量の採骨を必要としない骨再生の技術が求められている。さらに骨内に埋入される人工骨頭等の人工骨や人工歯根の適用に際しては、埋入後速やかに周囲の骨と強固に一体化する人工骨や人工歯根が求められている。
15

20 発明の目的

従って、本発明の目的は、臨床応用可能な自発的骨形成を誘導する人工骨及び人工歯根に適する生体適合性材料からなる骨粉含浸多孔質構造体又は骨粉含浸表面粗造構造体、及びそれらの製造方法を提供することである。

25 発明の開示

本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、生体適合性材料からなる多孔質母材に生の骨及び／又は歯を粉砕して得た微細骨粉を含浸させたことを特徴とする。本発明の骨粉含浸多孔質構造体には下記の態様がある。

第一の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な連通孔を全体に有し、微細な連通孔は多孔質構造体の外面に $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり
30

1つ以上の密度で開口していることを特徴とする。

第二の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする。

第三の骨粉含浸多孔質構造体は、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする。

本発明の骨粉含浸多孔質構造体は、構造体全体が多孔質であるか、構造体の表面層のみ多孔質である。

本発明の骨粉含浸表面粗造構造体は、生体適合性材料からなる構造体母材の粗面に生の骨及び／又は歯を粉砕して得た微細骨粉を含浸させたことを特徴とする。

本発明の好ましい態様による骨粉含浸表面粗造構造体では、表面粗造構造体は、その外面全体にわたって開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有する。

本発明の骨粉含浸多孔質構造体（又は表面粗造構造体）を製造する方法は、微細骨粉を作製する工程と、多孔質構造体（又は表面粗造構造体）に微細骨粉を含浸させる工程とを含むことを特徴とする。微細骨粉を浮遊液の状態で多孔質構造体（又は表面粗造構造体の粗面）に含浸させるのが好ましい。

本発明の好ましい一態様による人工骨は、構造体全体が多孔質である骨粉含浸多孔質構造体からなる。本発明の好ましい別の態様による人工骨及び人工歯根は、構造体の表面層のみ多孔質である骨粉含浸多孔質構造体からなる。本発明の好ましいさらに別の態様による人工骨及び人工歯根は、骨粉含浸表面粗造構

造体からなる。

上記多孔質構造体及び表面粗造構造体を構成する生体適合性材料はセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であるのが好ましい。セラミックスはリン酸カルシウム系セラミックスであるのが好ましい。

- 5 生の骨及び／又は歯を粉砕して得た微細骨粉の平均径は $50\mu\text{m}$ 以下であるのが好ましい。

図面の簡単な説明

- 10 図 1 は、実施例 1 において移植から 4 週経過時点で、骨粉含浸多孔質構造体のマクロな連通孔の表面に沿って骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：200 倍）である。

図 2 は、実施例 1 において移植から 8 週間経過時点で、骨粉含浸多孔質構造体全体に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：16 倍）である。

- 15 図 3 は、実施例 2 に用いた表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面性状を示す電子顕微鏡写真（倍率：430 倍）である。

図 4 は、実施例 2 に用いた表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面のハイドロキシアパタイト一次粒子間に形成された陥凹部を示す電子顕微鏡写真（倍率：6200 倍）である。

- 20 図 5 は、実施例 2 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の全面に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：40 倍）である。

図 6 は、実施例 2 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面粗造ハイドロキシアパタイト人工歯根の表面に形成された骨が人工歯根の微細な凹凸に直接結合している様子を示す顕微鏡写真（倍率：200 倍）である。

- 25 図 7 は、実施例 3 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面多孔質チタン人工歯根に広範囲に骨が形成されている様子を示す顕微鏡写真（倍率：53 倍）である。

図 8 は、実施例 3 において埋入から 4 週経過時点で、骨粉含浸表面多孔質チ

期に周囲の骨と癒合することが望まれる。これを達成する最も有効な手段は、周囲の骨組織や骨切削面から始まる骨形成が人工骨や人工歯根に達して両者が結合するのを待つのではなく、人工骨や人工歯根に自発的な骨形成能を持たせることである。自発的な骨形成能を持たない人工骨や人工歯根が骨形成活性が低い骨に埋入された場合、埋入後に元来の骨からの骨形成が人工骨や人工歯根に達する前に人工骨や人工歯根の周囲に繊維性結合組織が形成されてしまい、その後の骨結合は困難になる (Ogiso, M., et. al, "The delay method: a new surgical technique for enhancing the bone-binding capability of HAP implants to bone surrounding implant cavity preparations," J. Biomed. Mater. Res., 18, 805-812 (1994)参照)。

しかし、人工骨や人工歯根の表面を多孔性や粗造にし、その微細な連通孔内や陥凹部に微細骨粉を含浸させ、骨芽細胞が分化・出現する足場をあらかじめ設定しておくことにより、人工骨や人工歯根に自発的な骨形成能を持たせることができ、その結果繊維性結合組織による被包化を防ぐことができる。人工骨や人工歯根の内部にも太い骨を形成させる場合、それらの表面に開口するマクロな連通孔及びマクロな連通孔に開口する微細な連通孔又は陥凹部を有する多孔質構造の厚い層を設け、その多孔質層内に微細骨粉を含浸させる。

骨形成を誘導するものは骨だけではない。骨と発生学的に近く、組織構造的にも類似した歯の大部分を占める象牙質やセメント質も骨形成材として有効である。従って、本発明において、骨の粉碎粉の代わりに、歯の粉碎粉を人工骨及び人工歯根用生体材料に含浸させてもよい。

以下本発明の骨粉含浸多孔質構造体及び骨粉含浸表面粗造構造体並びにこれらの製造方法を詳細に説明する。

[1] 組成

(A) 構造体の母材

多孔質構造体及び表面粗造構造体のいずれも生体適合性材料からなる。生体適合性材料はセラミックス、高分子材料及び金属のいずれでも良い。

セラミックスとしては、ヒドロキシアパタイト及び三リン酸カルシウム等リン酸カルシウム系セラミックス、アルミナ、ジルコニア、動物の焼成骨等が挙げられるが、これらに限定されない。

高分子材料としては、キチンやキトサン、コラーゲンやゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸等を主成分とする生分解性高分子材料の他に、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とする重合体等も使用可能であるが、これらに限定されない。

金属としては、チタン、チタン合金等が挙げられるが、これらに限定されない。

(B) 骨粉

多孔質構造体及び表面粗造構造体に含浸させる骨粉は、骨又は歯から作製することができる。従って、用語「骨粉」は骨の粉碎粉に限らず、歯の粉碎粉も含む。

(1) 骨

骨としては、ヒトの骨以外にも、ウシ等の哺乳類はもとより魚等も含め脊椎動物全般の広範囲な動物の骨も利用することができる。採取した骨に対して抗原性の減弱化処理を施すのが好ましい。中でも、ヒトの骨が好ましく、自己由来の骨が特に好ましい。ヒトの骨は米国等より商業的に入手可能である。

骨の採取部位としては、例えば腸骨、顎骨、脛骨及び大腿骨があるが、特にこれらの部位に限定されない。

通常行われている自家骨移植の場合、活性の高い骨髄を含む海綿骨又は海綿骨を含む骨が好ましく、皮質骨は細胞成分が少ないため移植に適さない。しかしながら、本発明では海綿骨に限らず、皮質骨を用いても良い。

生の骨粉の保管にはフリーザを用いるのが好ましい。また骨粉の滅菌処理にエチレンオキサイドガスを用いても良い。

(2) 歯

歯の場合、象牙質を有する動物の歯であればいずれでも良い。

5 (3) 骨粉の作製

メス、トレパンバー等を用いて生体の骨から骨片を摘出する。歯は顎からヘーベル、鉗子等で抜歯する。粉碎には乳鉢、粉碎機等を用いる。乳鉢及び粉碎機の容器としては、骨や歯の無機質成分であるハイドロキシアパタイトより硬い材質のものを用いる。粉碎に先立ちペンチ等で細片化しておくのが好ましい。

10 粉碎機を用いる場合には、容器を低温にするとともに、骨や歯の細片を凍結させた後に粉碎を行うと効率が良い。

骨粉は多孔質構造体のマクロな連通孔に容易に含浸させられるサイズであり、それら骨粉の一部は多孔質構造体の微細な連通孔や陥凹部又は表面粗造構造体の微細な陥凹部に入り込めるサイズでなければならない。また僅かな骨から多
15 量の骨粉を作製するためには、骨粉のサイズは微細でなければならない。従って、骨粉の平均径は $50\mu\text{m}$ 以下、好ましくはサブミクロンサイズを含む $20\mu\text{m}$ 以下であるのが好ましい。なお、骨粉の平均径は、顕微鏡写真を画像処理して、自動的に各骨粉の粒径を計測し、骨粉の個数で割ることにより求めることができるが、この方法に限定されない。また下記の顆粒等の平均径も同様の方法に
20 より求めることができる。

少量の骨又は歯を上記平均粒径になるまで粉碎することにより、微細な連通

25

30

孔及び陥凹部内に広範囲にかつ高密度に分散する骨粉を得ることができる。

[2] 多孔質構造体の構造

本発明に使用する多孔質構造体は、全体的に多孔質な構造体に限らず、表面層のみ多孔質な構造体をも含む。いずれの場合も、多孔質構造体の気孔率は、
5 用途に応じて適宜選択できる。例えば高気孔率の用途には 60～95%の気孔率とするものが好ましく、高強度の用途には 40～60%の気孔率とするのが好ましい。

(A) 全体的に多孔質な構造体

全体的に多孔質な構造体は、骨再生を目的とした人工骨用で、(1) 内部全体に骨形成を促す比較的大きなブロック状の多孔質構造体と、(2) 骨欠損部や骨陥凹
10 部に補填して、補填域全体に骨形成を促す比較的小さな顆粒状の多孔質構造体とを含む。

(1) ブロック状の多孔質構造体

ブロック状の多孔質構造体としては、(a) 外面全体にわたって開口する平均孔径
100～1000 μm 、好ましくは 100～500 μm のマクロな連通孔を 1000 μm ×1000
15 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 0.005～50 μm の微細な連通孔を 50 μm ×50 μm の面積当たり 1 個以上の密度で有する多孔質構造体と、(b) 外面全体にわたって開口する平均孔径
100～1000 μm 、好ましくは 100～500 μm のマクロな連通孔を 1000 μm ×1000
 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有するとともに、マクロな連通孔に開口す
20 る平均径 0.005～50 μm 及び平均深さ 0.005～50 μm の微細な陥凹部を 50 μm ×50 μm の面積当たり 1 つ以上の密度で有する多孔質構造体がある。

マクロな連通孔は、多孔質構造体全体にわたって外面に開口しているとともに、相互に連通した複数の気孔からなる。多孔質構造体は独立した気孔を有していても良いが、独立気孔は微細骨粉の含浸に寄与しないので、その割合はで
25 きるだけ少ない方が良い。セラミックス又は金属の多孔質焼結体や発泡ポリマーの場合、製造方法上の特徴から、ほとんどの気孔は連通していると言える。マクロな連通孔に開口する微細な連通孔は、マクロな連通孔間の生体適合性材

骨又は人工歯根として骨内に埋入すると、多孔質表面層の内部及び表面に強い骨が自発的に形成され、その骨と周囲の骨が結合することによって、骨内での強固な植立が得られる。

[3] 表面粗造構造体の構造

- 5 本発明の表面粗造構造体は、骨内に埋入する人工骨頭等の人工骨や人工歯根として用いるもので、緻密な母材の表面を粗面化したものである。表面粗造構造体の粗面は、平均径 $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005 \sim 50 \mu\text{m}$ の微細な陥凹部が $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で形成されたものであるのが好ましい。表面の陥凹部に微細骨粉を含浸させた表面粗造構造体を人工歯根又は人工骨として骨内に埋入すると、人工歯根及び人工骨の表面で自発的な骨芽細胞の分化及び出現が起こる。

[4] 製造方法

(A) 多孔質構造体の製造方法

(1) 多孔質構造体の製造

- 15 多孔質構造体自体は公知であり、例えばハイドロキシアパタイトの多孔質ブロックは「APACERAM」（登録商標）として市販されている。従って、多孔質構造体の製造方法は詳細に説明する必要はないが、簡単に言うと、生体適合性材料がセラミックス又は金属の場合、多孔質焼結体の製造方法をそのまま利用
20 ことにより製造することができる。

(2) 微細骨粉の含浸

多孔質構造体に微細骨粉を含浸させるには骨粉の浮遊液を使用するのが好適である。以下この方法を説明する。

(a) 骨粉浮遊液の調製

- 25 粉砕機又は乳鉢で微細に粉砕した骨粉に生理食塩水又は移植対象者の血漿もしくは血清を加えた後、攪拌機及び超音波を用いて分散させる。この際、骨形成に関わる特定の増殖・分化因子、抗ウィルス性薬剤、抗菌剤、抗生物質、免疫抑制剤等を添加しても良い。

生理的食塩水を使用する場合、骨粉含浸多孔質構造体の使用時に移植対象者

請求の範囲

1. (補正後) 生体適合性材料からなる多孔質母材に生の骨及び／又は歯を粉碎して得た微細骨粉を含浸させたことを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 5 2. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔を全体に有し、前記微細な連通孔は前記多孔質構造体の外面に $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口していることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 10 3. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均孔径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な連通孔をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 15 4. 請求項 1 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、平均孔径 $100\sim 1000\mu\text{m}$ のマクロな連通孔を全体に有し、マクロな連通孔は多孔質構造体の外面に $1000\mu\text{m}\times 1000\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で開口するとともに、マクロな連通孔に開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部をマクロな連通孔内壁の $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度
- 20 で有することを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
5. 請求項 1～4 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記生体適合性材料がセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 25 6. 請求項 5 に記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記セラミックスがリン酸カルシウム系セラミックスであることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
7. (削除)
8. (削除)

9. 請求項 1～8 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、前記微細骨粉の平均径が $50\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
10. 請求項 1～9 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、構造体全体が多孔質であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
- 5 11. 請求項 1～9 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体において、構造体の表面層のみ多孔質であることを特徴とする骨粉含浸多孔質構造体。
12. 請求項 1～11 のいずれかに記載の骨粉含浸多孔質構造体を製造する方法であって、前記微細骨粉を作製する工程と、前記多孔質構造体に前記微細骨粉を含浸させる工程とを含むことを特徴とする方法。
- 10 13. 請求項 12 に記載の骨粉含浸多孔質構造体の製造方法において、前記微細骨粉を浮遊液の状態で前記多孔質構造体に含浸させることを特徴とする方法。
14. 請求項 10 に記載の骨粉含浸多孔質構造体であることを特徴とする人工骨。
15. 請求項 11 に記載の骨粉含浸多孔質構造体からなることを特徴とする人工骨。
- 15 16. 請求項 11 に記載の骨粉含浸多孔質構造体からなることを特徴とする人工歯根。
17. (補正後) 生体適合性材料からなる構造体母材の粗面に生の骨及び／又は歯を粉砕して得た微細骨粉を含浸させたことを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。
- 20 18. 請求項 17 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記表面粗造構造体はその外面全体にわたって開口する平均径 $0.005\sim 50\mu\text{m}$ 及び平均深さ $0.005\sim 50\mu\text{m}$ の微細な陥凹部を $50\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ の面積当たり 1 つ以上の密度で有することを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。
19. 請求項 17 又は 18 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記生体適合性材料がセラミックス、金属及び高分子材料からなる群から選択された少なくとも 1 種であることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。
- 25 20. (削除)

21. (削除)

22. 請求項 17～21 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体において、前記微細骨粉の平均径が $50\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする骨粉含浸表面粗造構造体。

5 23. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体を製造する方法であって、前記微細骨粉を作製する工程と、前記表面粗造構造体に前記微細骨粉を含浸させる工程とを含むことを特徴とする方法。

24. 請求項 23 に記載の骨粉含浸表面粗造構造体の製造方法において、前記微細骨粉を浮遊液の状態で前記表面粗造構造体の粗面に含浸させることを特徴とする方法。

10 25. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体からなることを特徴とする人工骨。

26. 請求項 17～22 のいずれかに記載の骨粉含浸表面粗造構造体からなることを特徴とする人工歯根。

15